

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Lactante con atrofia muscular espinal y encefalopatía hipóxico-isquémica

Newborn with spinal muscular atrophy and hypoxic-ischemic encephalopathy

Jerónimo Sánchez Medina¹, Aída Máshenka Moreno González², Bertha Lilia Romero Baizabal³, Juan Hernández Aguilar⁴, Constanza García Delgado⁵, Aída Sánchez Avelar⁶

Resumen de la Historia Clínica (Caso A-09-46)

Paciente masculino de 41 días de edad. Madre 29 y padre de 30 años, sanos. Abuelo paterno finado por complicaciones secundarias a alcoholismo crónico, abuela materna diabética. Alimentación al seno materno y fórmula de inicio, presenta sostén cefálico, fija mirada, sonrisa social. Cuenta con BCG y Hepatitis B al nacimiento. Fue producto de GII, Al por embarazo ectópico. Control prenatal regular. Obtenido vía abdominal a las 36.5 SDG por circular de cordón e hipomotilidad, Apgar 9/9, peso 2 500g, talla 46 cm. Egreso del binomio a las 48 h. Hospitalizado en Tehuacán, Puebla (2-11 Julio 08) con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, deshidratación, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, probable laringomalasia y dermatitis del área del pañal. Se manejó con ceftriaxona, cisaprida, hierro, vitamina A, C, D, E, se desconoce tiempo de administración y dosis. Perfil tiroideo normal, tamiz metabólico ampliado normal. Se egresó con un peso de 2 400 g. Ingresó al *Hospital Infantil de*

México Federico Gómez por padecimiento de un mes de evolución, con rechazo a la vía oral y somnolencia. A la exploración con edad aparente menor a la cronológica, hipoactivo, hiporreactivo, micrognatia, con tinte ictérico Kramer I, con buena hidratación. Cráneo con suturas imbricadas, fontanela anterior puntiforme. pabellones auriculares con implantación baja, paladar ojival, extremidades hipotónicas con disminución de la fuerza y tono, REM +++/++++ global, seguimiento auditivo dudoso, reflejo de tracción de cuello ausente, tono axial disminuido, periférico conservado, actitud global hacia la flexión, trofismo conservado, respuesta plantar extensora, Moro incompleto simétrico, Landau ausente, tónico del cuello disminuido, paracaídas disminuido, succión y búsqueda presentes y adecuados, raquis normal con la presencia de mancha mongólica. Se inicia manejo con ayuno, soluciones de base, ampicilina, amikacina, concentrado de eritrocitos. Punción lumbar que resulta traumática. A las 48 horas del ingreso se encuentra hipotónico e inicia con fasciculaciones linguales. Hematología encuentra anemia y neutropenia. No es posible valorar alteraciones metabólicas, serológicas o carenciales debido a transfusión. Neurología encuentra hipotonía axial, hiperreflexia generalizada, seguimiento auditivo dudoso, reflejo de Moro incompleto bilateral, tónico del cuello disminuido, paracaídas disminuido, adecuada succión y búsqueda,

¹Departamento de Pediatría Ambulatoria, ²Residente de tercer año de Pediatría, ³Departamento de Imagenología, ⁴Departamento de Neurología, ⁵Departamento de Genética Médica, ⁶Departamento de Trabajo Social, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México.

Fecha de recepción: 06-11-09
Fecha de aceptación: 12-11-09

hipotonía axial, hiperreflexia generalizada, respiración paradójica y fasciculaciones linguales. Se sugiere interconsulta a rehabilitación así como programación de electromiografía, velocidad de conducción nerviosa, resonancia magnética simple y con gadolinio y cita a consulta externa en un mes. Se egresa con cita a consulta externa de Neurología, Pediatría, Hematología y Rehabilitación. El 20 de agosto de 2008, acude a apertura de expediente clínico donde se encuentra con palidez, somnolencia, hipoactividad e hipotermia. Se traslada al área de urgencias donde presenta paro cardiorrespiratorio que no responde a maniobras de reanimación avanzada.

Comentario de Trabajo Social (Lic. Aída Sánchez Avelar)

Familia nuclear originaria y residente de San José Miahuatlán, Puebla, donde el 60% de su población es náhuatl y el 77% se dedica a actividades del sector primario. Ambos padres cuentan con escolaridad básica incompleta, con roles tradicionales en el subsistema conyugal. El proveedor económico es campesino en su localidad. De acuerdo con los indicadores del INEGI, refirió percibir un ingreso con nivel de subsistencia, complementado con agricultura de autoconsumo. Mantienen una dinámica familiar sin alteraciones, con corresponsabilidad en el subsistema conyugal para la toma de decisiones. No utilizan método de planificación familiar. La familia profesa religión católica. La vivienda se encuentra en una zona de residencia suburbana, constituida de adobe y teja con piso de cemento, con dos habitaciones, una utilizada como dormitorio.

Comentario de Imaginología (Dra. Bertha Lilia Romero Baizabal)

Se cuenta con un ultrasonido transfontanelar, con cortes parasagitales donde se observa dilatación del sistema ventricular, con parénquima cerebral sin alteraciones (Fig. 1). En el corte coronal se observa también la dilatación del sistema ventricular y la

ecogenicidad de los plexos coroides normales (Fig. 2). La tomografía computada, muestra cortes axiales que correlacionan con los hallazgos por ultrasonido, dilatación del sistema ventricular, amplitud de la cisura interhemisférica y espacio subaracnoideo, densidad heterogénea en parénquima que puede corresponder a zonas de inmadurez cerebral, por la edad del paciente, sin poder descartar secuelas de hipoxia (Fig. 3). En los cortes coronales y sagitales se puede ver con mayor precisión el aumento



Figura 1. Ultrasonido transfontanelar, cortes parasagitales. Dilatación del sistema ventricular.



Figura 2. Ultrasonido transfontanelar, corte coronal. Dilatación del sistema ventricular.

del espacio subaracnoideo, discreta amplitud del tercer ventrículo y de las astas anteriores. El patrón girial no se encuentra bien definido (Fig. 4). Los diagnósticos radiológicos finales son: disminución en el volumen cerebral y aumento en la profundidad de surcos (atrofia); ventriculomegalia compensatoria y patrón heterogéneo en cerebro (posiblemente en relación a inmadurez cerebral vs hipoxia).

Discusión (Dra. Máshenka Moreno González)

El caso que nos ocupa es el de un lactante menor masculino de 41 días de vida. Dentro de sus antecedentes prenatales presentaba discreta disminu-

ción de los movimientos fetales y circular de cordón. Cuando la madre refiere disminución en los movimientos fetales, el pediatra, junto con el ginecólogo, deben descartar inicialmente datos de hipoxia. Las variables biofísicas que se manifiestan primero durante el desarrollo fetal son las últimas en desaparecer o alterarse por hipoxia; así tenemos que la reactividad de la frecuencia cardiaca y los movimientos respiratorios disminuirán cuando el pH sea menor a 7.20. Los movimientos fetales y el tono fetal se verán afectados a pH entre 7.20 y 7.10 y estarán abolidos a pH menores de 7.10.¹ Así mismo, los movimientos fetales se pueden afectar y percibir disminuidos por alteraciones a nivel

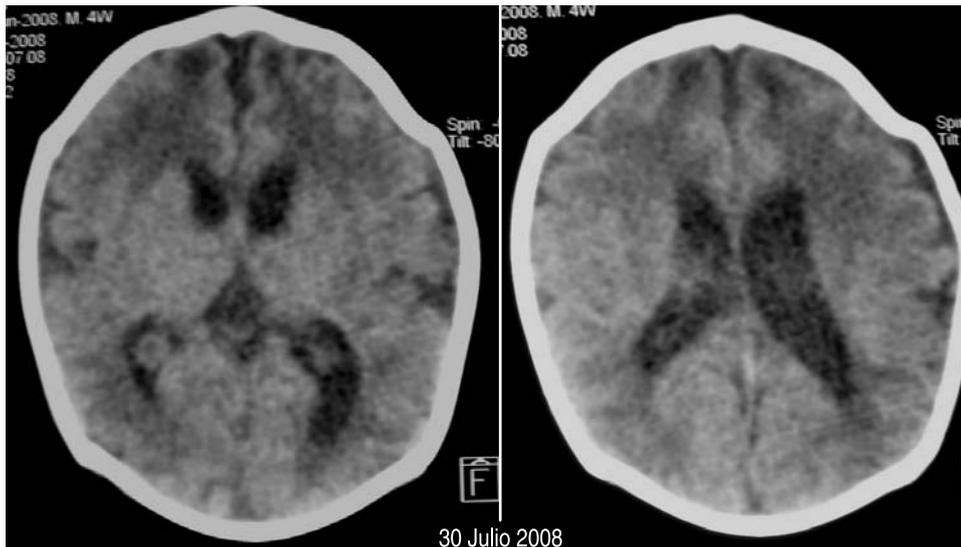


Figura 3. Tomografía axial computada, cortes axiales. Dilatación del sistema ventricular, amplitud de cisura interhemisférica y espacio subaracnoideo.

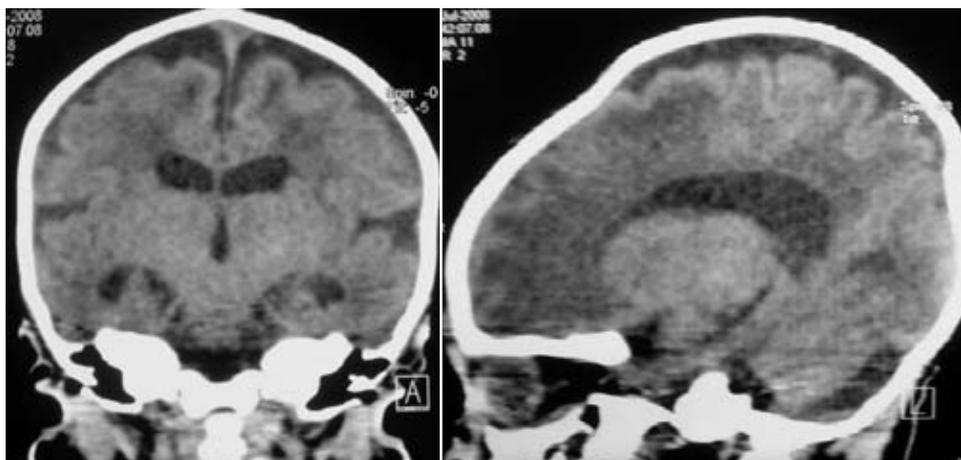


Figura 4. Tomografía axial computada, corte coronal y sagital. Aumento en el espacio subaracnoideo, discreta dilatación del tercer ventrículo y de las astas anteriores.

medular, por atrofas musculares, poliomielitis, neuropatías periféricas, miastenia, botulismo infantil, miopatías y distrofias musculares. Los hallazgos anteriores, inicialmente sugieren encefalopatía hipóxico-isquémica, que es la consecuencia neurológica de un cuadro encefalopático no progresivo del síndrome hipóxico-isquémico. La importancia de este daño cerebral, que se produce como consecuencia de una mezcla de la disminución de la oxigenación sanguínea con elevación del anhídrido carbónico (asfixia) y un déficit de la perfusión tisular (isquemia), viene dada por ser la mayor causa de mortalidad en el periodo neonatal y es el origen más frecuente de los déficit neurológicos progresivos de la infancia.^{2,3} Se refiere un Apgar 9/9; sin embargo, éste no excluye la posibilidad de haber sufrido hipoxia neonatal. Graham y col., en 2008, observaron que el 73% de los pacientes con secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica habían obtenido un Apgar mayor a 7 a los 5 minutos, aunque la mayoría de los estudios utilizaban como criterio para definir lesión hipóxico-isquémica un Apgar bajo.⁴ El paciente fue un recién nacido pretérmino con peso y talla adecuados para la edad gestacional, no se cuenta con perímetro cefálico al nacimiento; sería muy importante conocerlo debido a que más adelante se reporta en la percentila 3.

A los 15 días es hospitalizado por sepsis neonatal tardía, deshidratación, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, probable laringomalacia y dermatitis del área del pañal. La sepsis neonatal tardía se trató con ceftriaxona, la cual, ante un neonato con hiperbilirrubinemia no debe utilizarse, particularmente en pacientes pretérmino, ya que desplaza la bilirrubina de la albúmina, resultando en niveles más altos de bilirrubina libre en suero, incrementando el riesgo de kernicterus.⁵ El esquema antibiótico que debió utilizarse era vancomicina más cefotaxima con lo cual se da la adecuada cobertura antibiótica para *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, enterobacterias, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, gérmenes más frecuentes en la sepsis neonatal tardía.⁶ En cuanto a la deshidratación, puede tratarse

de una consecuencia del rechazo a la vía oral que presentan los neonatos sépticos, o de alguna alteración en la succión y deglución, y que haya desarrollado hipoglicemia secundaria a ésta. En cuanto a la sospecha de laringomalacia, puede tratarse de colapso de las estructuras supraglóticas o de alguna alteración a nivel del músculo constrictor de la faringe, que ocasione colapso de los cartílagos y obstrucción de la vía aérea. El perfil tiroideo y tamiz metabólico ampliado se reportaron normales, los cuales ayudan a descartar algún error innato en el metabolismo e hipotiroidismo congénito que son causas de hipoglicemia e hiperbilirrubinemia.

Al ingreso, la somatometría del paciente se encuentra aún con peso por debajo de lo esperado para su edad; sin embargo, el aumento ponderal desde su egreso del otro hospital hasta ese momento fue el adecuado, así como microcefalia. A la exploración física con datos que sugieren debilidad muscular como la micrognatia por pobre desarrollo de músculos maseteros, aumento del esfuerzo respiratorio, sin datos clínicos de patología a nivel cardiopulmonar, lo que apoya que este aumento en el esfuerzo sea secundario a debilidad muscular, el paladar ojival que es característico de pacientes con alteración a nivel de motoneurona, hipotónico con hiperreflexia generalizada.

Se realizó biometría hemática que reporta pancitopenia con anemia normocítica-normocrómica (Cuadro 1). No se solicitaron reticulocitos en ese momento para determinar si la anemia era regenerativa o no. Sin realizar más estudios para determinar la causa, se realiza transfusión de concentrado eritrocitario a 10 mL/kg, que no estaba indicada.⁷ Dentro de las pruebas de función hepática se encontró únicamente hiperbilirrubinemia indirecta, lo cual, aunado a la anemia normocítica-normocrómica, permite sospechar patología hematológica que origine proceso hemolítico; sin embargo, se reportan reticulocitos bajos, lo cual descarta hemólisis, además de encontrar una deshidrogenasa láctica dentro de rangos normales y Coombs negativo; sería de suma importancia la valoración del frotis, pero no se cuenta con éste. Desde un inicio

Cuadro 1. Somatometría, signos vitales y resultados de laboratorio.

Somatometría y signos vitales									
Peso	Talla	Perímetro cefálico	Frecuencia cardiaca	Frecuencia respiratoria	Tension arterial	Temperatura			
2.9 kg	54 cm	33cm	134/min	48/min	80/52 mm Hg	36 °C			
Biometría hemática									
Hb	Hto	VCM	CMH	Leucos	Eos	Segmentados	Linfocitos	Plaquetas	
9.9 g/dL	28.2%	88.3fL	31g/%	4 200	3%	32%	52%	99 000	
Función hepática y renal									
BD	BI	Albúmina	Globulina	TGO	TGP	DHL	FA	BUN	Creat
0.3 mg	6.84 mg	3 g/dL	1.5 g/dL	24 U/L	29 U/L	254 U/L	155 U/L	14 mg/dL	0.3 mg/dL
Electrolitos séricos									
Ca	Cl		Na	K		P		Mg	
9.1 mg/dL	109 mEq/L		144 mEq/L	5.5 mEq/L		6.1 mEq/L		2 mEq/L	
Gasometría arterial									
pH	PaO₂	PaCO₂	HCO₃	CO₂T	EB	Lactato	SaO₂		
7.52	128	21	17.3	16.8	-4.6	1.3	98.7%		

nos encontrábamos frente a un paciente con pancitopenia, que se define como un síndrome de deficiencia de serie roja, neutrófilos, monocitos y plaquetas por ausencia de precursores hematopoyéticos en médula, ya que ésta es sustituida por tejido graso. Puede ser clasificada según su etiología en adquirida, únicamente la ceftriaxona podría considerarse como probable etiología, pero este medicamento se encuentra clasificado como de bajo riesgo para pancitopenia. Otra causa es la infecciosa, principalmente de origen viral, como virus Epstein-Barr, virus de hepatitis no A, no B, no C y VIH; la exposición a radiación, especialmente mayor a 4.5 Gy, es otra etiología, pero no es el caso de este paciente.⁸ Se inicia manejo antibiótico con ampicilina a dosis meníngeas y amikacina. Por los datos proporcionados en la historia clínica, no se puede integrar proceso infeccioso o cuadro sugestivo de neuroinfección, ya que no se cuenta con datos de respuesta inflamatoria sistémica; el rechazo a la vía oral se atribuye a debilidad de los músculos requeridos para una adecuada succión. Tenemos un paciente hipotónico que inicia con fasciculaciones linguales, las cuales se relacionan de forma primaria a defectos de las neuronas del núcleo del hipo-

gloso o del mismo músculo. Las fasciculaciones linguales se han observado en pacientes con síndrome de Werdnig-Hoffman y en lesión hipóxico-isquémica, posibilidades diagnósticas en nuestro paciente. La atrofia y debilidad de la lengua pueden presentarse también en síndrome Moebius, enfermedad de Pompe, pero en este caso las fasciculaciones aparecen más tarde y generalmente se acompañan de macroglosia y otros signos como hepatomegalia. Por infiltración del músculo, otras patologías con esta manifestación son gangliosidosis generalizada, síndrome de Beckwith-Wiedeman, hipotiroidismo congénito, angioma o hamartomas y una macroglosia aislada. La hipotonía se define como una resistencia disminuida a los movimientos pasivos de las articulaciones, puede ser global, troncal o con involucro únicamente de extremidades, secundaria a causa central o periférica. Podemos dividir la hipotonía en central y periférica para su abordaje. En cuanto a la hipotonía central, los datos sugestivos son reflejos de extensión muscular conservados o aumentados, hipotonía no paralítica y otros síntomas sugestivos de lesión a nivel de sistema nervioso central como letargia, desarrollo social retrasado y crisis convulsivas. Los datos sugesti-

vos de una lesión a nivel periférico serían reflejos de extensión muscular disminuidos o ausentes, hipotonía parálitica, y estado de alerta y desarrollo social normal. En cuanto a los datos que nos orientan hacia un origen central, tenemos microcefalia, hiperreflexia y los estudios de imagen. Por otro lado, una alteración a nivel periférico, en especial las atrofas musculares espinales, pueden presentarse con disminución de los movimientos fetales, ya que desde el nacimiento hay muerte prematura de las motoneuronas alfa en las astas anteriores de la médula espinal y en ocasiones también de los núcleos de pares craneales localizados en el puente, fasciculaciones linguales en una lengua débil y delgada, micrognatia, paladar ojival y dificultad para alimentarse, debilidad más marcada a nivel proximal que distal y datos de dificultad respiratoria con respiración paradójica.⁹⁻¹³

Los datos clínicos del paciente sugieren básicamente dos patologías, una a nivel central y otra a nivel periférico: encefalopatía hipóxico-isquémica y una atrofia muscular espinal proximal; por su edad de inicio y severidad, que lo llevó a la muerte a una edad tan temprana, se puede llegar al diagnóstico de una Enfermedad de Werdnig-Hoffman (EWH) que es la forma más severa de este tipo de padecimientos. Ésta es una patología con herencia autosómica recesiva. Se ha visto que la incidencia de este padecimiento es de 1:25 000 a 1:10 000 recién nacidos. La mutación se encuentra a nivel del gen *SMN 1* (survival motor neuron) localizado en el brazo largo del cromosoma 5: 5q 11.2-13.2; en 90% de los pacientes se ha observado ausencia de los exones 7 y 8. El diagnóstico se realiza mediante PCR. Se ha observado que estas dos patologías pueden coexistir, ya que está reportado que hasta 26% de los pacientes con atrofia muscular espinal presentan hipoxia con una encefalopatía hipóxico-isquémica como consecuencia. Sólo se tienen datos clínicos que sugieren estos dos diagnósticos; habría sido de mucha utilidad un estudio de DNA mediante PCR, o una biopsia de músculo para apoyar más los diagnósticos;¹⁴ sin embargo, se pudo concluir el estudio del paciente, ya que a los 2 meses 2 días ingresó

con hipoactividad, palidez, somnolencia e hipotermia, presentó paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras de reanimación avanzada, que se puede justificar por la debilidad muscular progresiva, la cual afectó músculos necesarios para la respiración. Quizá el pronóstico del paciente no hubiera cambiado, de haberse conocido el diagnóstico, pero se hubiera podido brindar información adecuada a los familiares para que conocieran la expectativa de vida de su hijo, y mejorar en lo posible la calidad de la misma, así como brindar consejo genético.

Los diagnósticos finales son:

- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Atrofia muscular espinal tipo I (Enfermedad de Werdnig Hoffman)
- Microcefalia
- Pancitopenia en estudio

Hallazgos anatomopatológicos (Dra. María de Lourdes Cabrera Muñoz)

Este caso ilustra el valor que tiene la autopsia en el estudio y diagnóstico de los pacientes con alteraciones neurológicas. Los hallazgos fenotípicos más importantes en este niño son: microcefalia, micrognatia, paladar ojival con implantación normal de los pabellones auriculares y apariencia delgada. El cerebro tiene un tamaño y forma normal, leptomeninges transparentes sin datos de infección y vasos congestivos, circunvoluciones ensanchadas por edema pero con patrón giral de características normales y sin datos de infarto. El cerebelo sin alteraciones. Al corte se observa cerebro inmaduro con aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales con disminución en la proporción de sustancia blanca y corteza (Fig. 5). Microscópicamente, el patrón de migración de neuronas en la corteza es normal para la edad, hay datos de edema y degeneración aislada de neuronas. En la sustancia blanca, los astrocitos están aumentados en número con citoplasma

abundante eosinófilo y se observan calcificaciones perivasculares y un área en el lóbulo frontal de necrosis cavitada que corresponden a daño hipóxico perinatal. En los núcleos de la base, se identifica daño neuronal y calcificaciones multifocales (Fig. 6). Con el diagnóstico clínico de niño hipotónico se extrajo la médula espinal en su totalidad; en los cortes seriados se observa que las raíces nerviosas anteriores de menor calibre que las raíces nerviosas posteriores. Histológicamente las astas anteriores muestran disminución en el número de neuronas, algunas neuronas muestran pérdida de los ribosomas que ocasiona que el citoplasma se vea liso y eosinófilo y otras neuronas no presentan núcleo (Fig. 7); el cambio no es uniforme y afecta a diferentes niveles de la médula espinal. En el estudio de inmunohistoquímica, las neuronas con daño sobreexpresan neurofilamentos y proteína Pgp 9.5 que corresponde a un daño primario (Fig. 8). Debido al daño de las motoneuronas el paciente presentó hipotonía y atrofia muscular. En el estudio de diferentes músculos se observa atrofia panfascicular, los miocitos con variación en el tamaño, algunos de

mayor diámetro con bordes redondeados, no se observa fibrosis ni inflamación por lo que se establece el diagnóstico de atrofia muscular neurogénica. Como evento final, el paciente presentó una hemorragia con origen en plexos coroides con extensión a ventrículo derecho y cisternas de la base. Clínicamente se refiere laringomalacia, la laringe en la autopsia macroscópicamente sin alteraciones, en el estudio microscópico confirma la integridad de la mucosa y cartílago, los músculos extrínsecos e intrínsecos con variación en el tamaño y cambios similares a los observados en el músculo esquelético. Los pulmones con aumento del patrón lobulillar, con dilatación de alveolos secundarios a la reanimación y no se observan otras alteraciones. El tubo digestivo y vejiga con cambios en la pared muscular por hipoxia isquémica con bandas de contracción. Los riñones con coloración rojiza de la médula y arteria renal doble del lado derecho. El hígado sin alteraciones que sugieran enfermedad por almacenamiento. La enfermedad principal es: atrofia muscular espinal tipo 1 (Enfermedad de Werdnig-Hoffman, OMIM 600354).

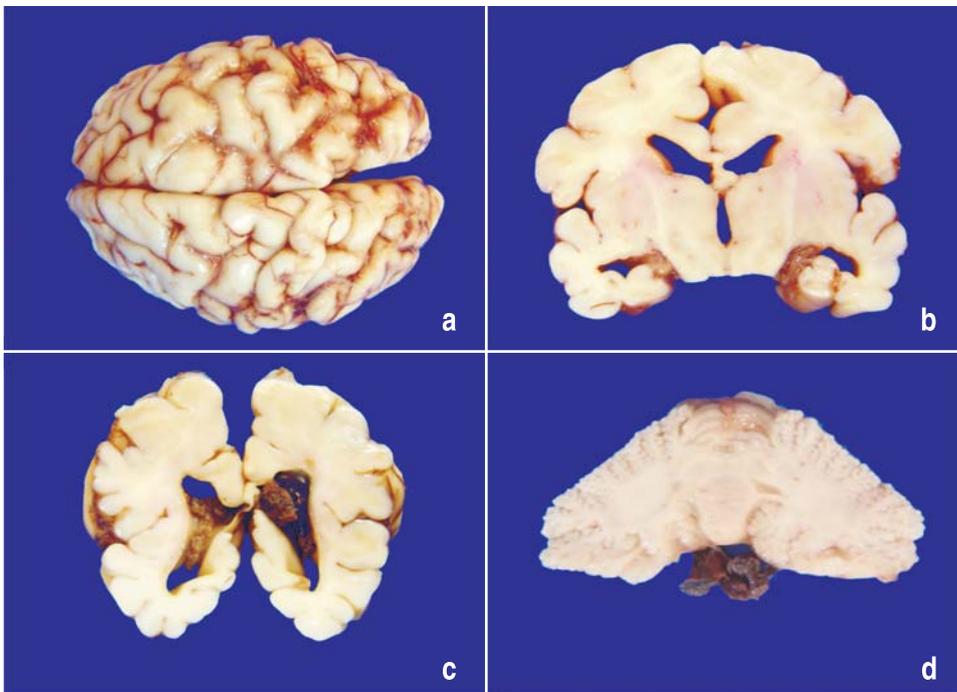


Figura 5. a) Aspecto exterior del cerebro con datos de edema y congestión de leptomeninges. b) Corte coronal a nivel de núcleos basales, nótese la dilatación de los ventrículos. c) Hemorragia en plexos coroides en cuerno occipital de ventrículo derecho. d) Cerebelo sin alteraciones y hemorragia en cisternas de la base.

Las alteraciones concomitantes más importantes son:

- Degeneración y pérdida de neuronas en la médula espinal
- Hipotonía generalizada por historia clínica
- Fasciculaciones linguales por historia clínica
- Microencefalia (300 vs 516 g)

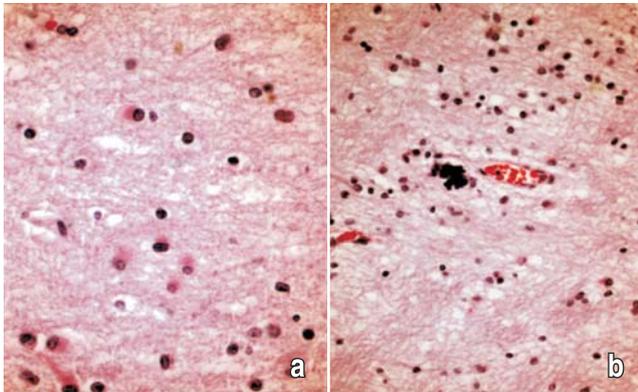


Figura 6. a) Sustancia blanca con hiperplasia e hipertrofia de astrocitos. b) Micro calcificaciones perivasculares (HE 400X).

- Dilatación de ventrículos laterales
- Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal
- Hiperplasia e hipertrofia de astrocitos
- Calcificaciones perivasculares en sustancia blanca
- Infarto antiguo en lóbulo frontal
- Hemorragia reciente en plexos coroides con extensión a ventrículo derecho
- Hemorragia basal reciente
- Datos anatómicos de choque
- Miopatía visceral hipóxico-isquémica en tubo digestivo y vejiga
- Miocitólisis coagulativa en miocardio
- Atrofia del timo

Se realizaron cultivos *postmortem* que fueron positivos para *Klebsiella pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo, pulmones e intestino; sin embargo, cabe mencionar que no se encontraron

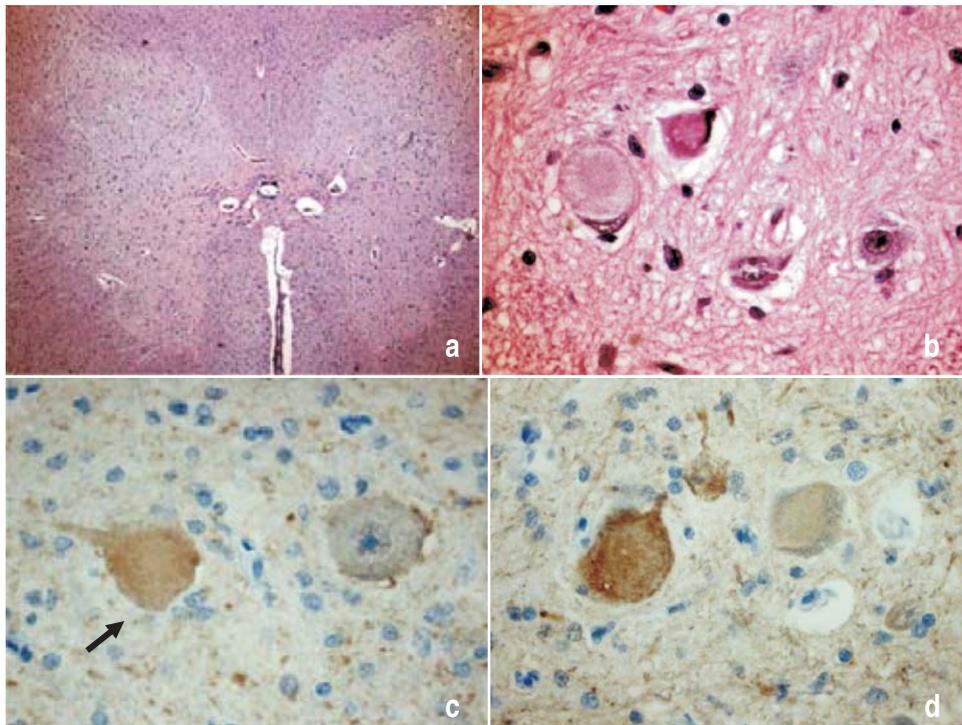


Figura 7. a) Médula espinal a bajo aumento con astas anteriores de menor tamaño. b) Neuronas de asta anterior con cromatolisis y pérdida de la morfología normal (HE 400X). c) Pgp 9.5 positiva en el citoplasma de la neurona (flecha). d) Neurona con depósito de neurofilamentos (tinción de inmunohistoquímica 400X).



Figura 8. a) Musculoesquelético con atrofia fascicular con pérdida de la morfología normal y atrofia. b) Fotografía macroscópica de la laringe que no muestra alteraciones. c) Músculo de la laringe con atrofia. El cartílago no muestra alteraciones (HE).

datos histológicos compatibles con proceso infeccioso como una complicación final.

Este caso ilustra la coincidencia de dos enfermedades frecuentes, la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y la atrofia muscular espinal tipo 1.

Comentario de Neurología (Dr. Juan Hernández Aguilar)

Es un caso muy interesante, debido que el paciente presentó los dos síndromes de neurona motora, por dos enfermedades concomitantes. Sin lugar a duda, el diagnóstico principal es una atrofia muscular espinal tipo I.

En sus antecedentes, se refiere disminución de movimientos fetales, lo que condiciona en estos casos una mala actitud fetal y esto condiciona partos distócicos de tipo fetal, por lo que predisponen a una encefalopatía hipóxico-isquémica, con la que cursó el paciente; esto a pesar de tener un Apgar normal. Sabemos que esta calificación se refiere a las condiciones con las que nace el bebé, sin referirse a las condiciones *in utero*. En este caso, se presenta una complicación de la hipoxia, que es la hipoglucemia que acentúa el daño cerebral.

Entre las principales diferencias entre los síndromes de neurona motora (Cuadro 2), superior e inferior (SNMS e SNMI), está el tono muscular y la

hipotonía, que predomina en SNMI; sin embargo, en las primeras etapas de un daño cerebral el SNMS, se puede presentar hipotonía, denominada hipotonía central. Esta hipotonía se debe diferenciar en los dos síndromes.¹⁵

Los datos que debemos buscar para diferenciar entre estos dos síndromes son los signos piramidales que se presentan en la SNMS, que son: Babinsky, Tromer, Hoffman, además de la espasticidad y con el aumento de los reflejos de estiramiento muscular (ROT) +++ a ++++ con clonus. Al encontrar estos datos debemos de pensar en un SNMS y por consiguiente tratar de identificar el sitio anatómico del daño cerebral. En neurología, existen sitios anatómicos con signos y síntomas específicos que nos ayudan a localizar la lesión (Cuadro 3).¹⁶

Cuadro 2. Diferencias entre síndrome de neurona motora superior e inferior.

Neurona motora inferior	Neurona motora superior
Debilidad severa	Debilidad leve o moderada
Atrofia muscular marcada	Atrofia muscular leve
Fasciculaciones	Sin fasciculaciones
Hipo o arreflexia	Hiperreflexia
Clonus ausente	Clonus presente
Flacidez	Espasticidad
Babinski ausente	Babinski presente

Cuadro 3. Relación entre el sitio anatómico de lesión y las manifestaciones neurológicas.

Sitio anatómico	Datos clínicos localizadores
Síndrome de neurona motora superior	
Corteza	Alteración en las funciones mentales Datos de focalización motora contralateral Crisis epilépticas
Ganglios basales	Síndromes extrapiramidales: corea, atetosis, distonías
Tallo cerebral	Síndromes alternos (nervios craneales ipsilateral a la lesión con afección motora (SNMS) contralateral)
Cerebelo	Hipotonía con síndrome cerebeloso ipsilateral en lesiones hemisféricas cerebelosas y bilateral en vermes cerebeloso
Médula espinal	Niveles: motor, sensitivo y autonómico, con afección de esfínteres (sección medular completa)
Síndrome de Neurona Motora Inferior (ausencia de signos piramidales)	
Astas anteriores de médula	Fasciculaciones, signos motores (debilidad)
Raíz nerviosa	Síndrome radicular (dolor tipo ardor, toque eléctrico), localización segmentaria, signo de Lassague, dolor desencadenado al elevar la pierna sin flexionarla, con datos motores y sensitivos
Nervio periférico	Localización de innervación, con signos motores, sensitivos, parestesias y signos autonómicos
Unión neuromuscular	Síndrome miasténico: cansancio, debilidad progresiva al realizar actividad motora, con menor debilidad al despertar
Músculo	Debilidad, sin datos sensitivos

En el presente caso, claramente se presentan los dos síndromes, siendo el punto principal de localización en el SNMI, las fasciculaciones; sin embargo, en el primer ingreso al HIMFG, predominan los datos de SNMS que, al no tener antecedentes familiares de problemas hipotónicos y la epidemiología del país, la atrofia espinal no sería una de las primeras opciones diagnósticas.

Comentario de Genética (Dra. Constanza García Delgado)

Somos producto de la herencia y el medio ambiente. Vía telefónica nos comunicamos con los padres del paciente para obtener la información siguiente:

Los padres son jóvenes, proceden de San José Mihiatlán, Puebla. Se insistió en obtener los apellidos de todos los abuelos y no se encontró que compartieran alguno de ellos; aparentemente no existe consanguinidad, pero no se puede descartar completamente ya las dos ramas familiares proceden de la misma localidad. Los padres habían tenido previamente un embarazo ectópico,

el *propositus* fue producto del segundo embarazo. Este hecho es importante en relación a que la percepción de movimientos fetales, que en el caso de la EWH es tardía; por ser el primer embarazo que finaliza con nacimiento pretérmino, no tiene referente.

Sabemos que existe heterogeneidad en la EWH, hay 4 tipos, nuestro caso se clasificaría en el tipo agudo infantil o tipo I, de acuerdo a la clasificación del Consenso de Atrofia Muscular Espinal de 1995, donde la herencia es autonómica recesiva. No se sientan durante los primeros 6 meses de vida y más del 90% fallecen antes de los 10 años, el 10% restante sobrevive por las medidas de sostén y apoyo ventilatorio.

Los padres son portadores heterocigotos del mismo gen mutante recesivo anormal, por lo que en cada embarazo tendrán 25% de probabilidades de tener hijos sanos, 50% de tener hijos portadores y 25% de tener un hijo, hombre o mujer, con la misma alteración, en cada embarazo.¹⁷

Es una de las patologías autosómicas recesivas más comunes de 1 en 10 000 nacidos vivos; la

frecuencia de portadores (literatura anglosajona, en caucásicos) es de 1 en 50. Puede haber deleciones o conversiones génicas en el exón 7 del gen *SMN 1* (gen de supervivencia de la neurona motora 1). Se pierde de manera homocigota en 94% de los pacientes con atrofia muscular típica. El 6% restante presenta otras alteraciones génicas. Se puede realizar PCR con análisis de restricción enzimática para búsqueda de un polimorfismo y también puede hacerse dosis génica para *SMN 1* y *SMN 2* (es un homólogo y modificador de *SMN 1*).¹⁸

El diagnóstico se hace clínicamente y recientemente se puede comprobar de manera molecular. El *SMN 1* se localiza en el 5q12.2 a q12.3.¹⁹ Algunos autores encontraron recientemente en 745 pacientes, ausencia homocigota de los exones 7 y

8 del *SMN 1* en el 90% de pacientes españoles, 5% tenían ausencia homocigota del exón 7 pero no del 8, la mayoría del 5% restante tenía deleciones más pequeñas o mutaciones puntuales. Sólo un alelo mutado fue identificado en el 0.9% de los pacientes. Hay datos que indican que las mujeres presentan mayor frecuencia que los varones.²⁰

Finalmente, el objetivo es impartir consejo o asesoramiento genético, y para ello, lo más importante es la valoración familiar, la determinación de portadores y el diagnóstico se puede realizar preimplantación.²¹

Autor de correspondencia: Dr. Jerónimo Sánchez Medina.
Correo electrónico: jsanmed@hotmail.com

Referencias

- Vintzileos AM, et al. The relationship between fetal biophysical profile and cord pH in patients undergoing cesarean section before the onset of labor. *Obstet and Gyn* 1987;70:196-201.
- Rufo-Campos, et al. Encefalopatía hipóxica-isquémica del recién nacido a término. Recientes avances, marcadores de hipoxia y opciones terapéuticas. *Rev Neurol* 2000;31:617-623.
- Castro-Gago M, et al. Parámetros bioquímicos predictivos de daño neuronal en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2001;32:1141-1150.
- Graham E, Ruis K, Hartman A, Northington F, Fox H. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet & Gyn* 2008;199:587-595.
- Brunton L, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill. 11ª ed. EUA, 2005.pp.1073-1103.
- Normas y Procedimientos de Neonatología. Instituto Nacional de Perinatología. INPer, 2003.pp.180-184.
- Secretaría de Salud, Asociación Nacional de Medicina Transfusional A.C. Guía para el uso clínico de la sangre. 3a ed. 2007,p.p. 10-20.
- Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K. Williams Hematology. 7a ed. Edit. McGraw Hill. pp. 375-391.
- Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromusc Dis* 2004;6:69-90.
- Erazo-Torricelli R. Hipotonía neonatal. *Rev Neurol* 2000;31:252-262.
- Alfonso I, et al. Hipotonía neonatal generalizada. *Rev Neurol* 2003;37:228-239.
- Prats-Viñas J. Enfoque diagnóstico del niño hipotónico. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica* 2008.
- Núñez A, et al. Síndrome hipotónico del recién nacido. *Rev Chil Pediatr* 2008;79:146-151.
- Rimoin D, et al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5ª edición. 2007:3001-3023.
- Fenichel Geerald M, Hypotonic Infant. In: *Clinical Pediatric Neurology, Chapter 6, 5th edition*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2005.
- Swaiman K. Muscular tone and Gait Disturbance in. *Pediatric neurology: Principles & Practice. Chapter 5, Vol. 1, 4th ed*. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, USA, 2006.p. 65-69.
- Zerros K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy (SMT): Clinical analysis of 415 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995;52:518-523.
- Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet* 2002;111:477-500.
- Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:15-29.
- Alías L, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the *SMN1* gene. *Hum Genet* 2009;125:29-39.
- Daniels G, et al. Six unaffected livebirths following preimplantation diagnosis for spinal muscular atrophy. *Mol Hum Reprod* 2001;7:995-1000.